



## بررسی اثرات هیستوپاتولوژی تاثیر تجویز همزمان ملاتونین و ال کارنیتین در موش صحرایی نابارور

# Study on the histopathological effects of melatonin and L-Carnitin co\_administration in infertile rats



علوم پزشکی  
قزوین



منابع



اطلاعات  
تفضیلی



مجری و  
همکاران



صفحه نخست  
سامانه

چاپ  
صفحه

مجریان: احسان عالی

کلمات کلیدی: ال- کارنیتین ملاتونین غده ی پینه آل اختلالات سیستم تولید مثل  
پروفایل پلاسنایی هورمون ملاتونین



### اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۴۱۹
عنوان فارسی طرح	بررسی اثرات هیستوپاتولوژی تاثیر تجویز همزمان ملاتونین و ال کارنیتین در موش صحرایی نابارور
عنوان لاتین طرح	Study on the histopathological effects of melatonin and L-Carnitin co_administration in infertile rats
کلمات کلیدی	ال- کارنیتین ملاتونین غده ی پینه آل اختلالات سیستم تولید مثل پروفایل پلاسنایی هورمون ملاتونین
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱۰۰
ضرورت انجام تحقیق	در صورت تاثیر مثبت سینرژیستی ملاتونین و ال کارنیتین بر پارامترهای اسپرم، می توان از ترکیب دو داروی ملاتونین و ال کارنیتین به عنوان درمان مکمل در ناباروری مردان استفاده نمود.
هدف کلی	در صورت تاثیر مثبت سینرژیستی ملاتونین و ال کارنیتین بر پارامترهای اسپرم، می توان از ترکیب دو داروی ملاتونین و ال کارنیتین به عنوان درمان مکمل در ناباروری مردان استفاده نمود
خلاصه روش کار	در این مطالعه تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar به روش نمونه برداری تصادفی ساده در گروههای معین شده مورد آزمایش قرار گرفته خواهند شد . در خلال طرح نتایج ارزیابی هیستولوژی و پاتولوژی بافت بیضه و وزن بیضه/ وزن بدن و ... بررسی و تحلیل خواهد شد.



## اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
احسان عالی	مجری اصلی/استاد راهنما اول	استاد راهنما	دکتر - PHD	en.aali@gmail.com
فریبا ظفری	استاد مشاور	استاد مشاور	دکتر - PHD	fariba.zafari@yahoo.com f.zafari@qums.ac.ir



## اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	بررسی اثرات هیستوپاتولوژی تأثیر تجویز هم زمان ملاتونین و ال کارنتین در درمان نا باروری
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	بررسی اثرات هیستوپاتولوژی تأثیر تجویز هم زمان ملاتونین و ال کارنتین در درمان نا باروری
فرضیات یا سوالات پژوهشی	<ul style="list-style-type: none"> <li>ترکیب داروهای ملاتونین و ال کارنتین باعث کاهش میزان مرگ برنامه ریزی شده سلولها در موشهای تحت درمان در مقایسه با گروه دریافت کننده ال کارنتین و ملاتونین به تنهایی می گردد. • ترکیب داروهای ملاتونین و ال کارنتین باعث بهبود ضایعات بافتی ناشی از بوسولفان در موشهای تحت درمان در مقایسه با گروه دریافت کننده ال کارنتین و ملاتونین به تنهایی می گردد.</li> </ul>
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	ملاتونین ال کارنتین اختلالات سیستم تولید مثل و پارامتر های ناباروری
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>در این پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن تقریبی ۳-۲ ماه به صورت تصادفی در پنج گروه، هر گروه شامل هشت سر موش، تقسیم خواهند شد. گروه کنترل؛ دوز واحد از DMSO (حلال بوسولفان) دریافت خواهد نمود. گروه شاهد؛ دوز واحد از داروی بوسولفان (۱۰ mg/kg) جهت ایجاد آسیب به بافت تولید مثلی دریافت خواهند نمود. گروههای تحت درمان؛ همزمان یا تجویز بوسولفان گروههای تحت درمان به ترتیب داروهای ال کارنتین (۱۰۰ mg/kg، ip)، ملاتونین (۱۰۰ mg/kg، ip) و تجویز همزمان ملاتونین و ال کارنتین (با دوز مشابه، ip) به مدت ۸ هفته دریافت خواهند نمود. پس از گذشت ۸ هفته، حیوانات بیهوش شده و نمونه خون آنها گرفته خواهد شد و سپس کشتار خواهند شد. ارزیابی هیستولوژی و پاتولوژی بافت بیضه: به منظور ارزیابی هیستولوژی و پاتولوژی بافت بیضه، از هر گروه ۴۰ مقطع عرضی از بافت بیضه مورد بررسی میکروسکوپی قرار خواهد گرفت. وزن بیضه/ وزن بدن: به منظور بررسی تأثیر داروهای مصرفی در پارامتر وزن بدن و بیضه حیوانات، در پایان مطالعه وزن بدن حیوانات، وزن بیضه و نسبت وزن بیضه به وزن کل بدن ارزیابی خواهد شد.</p>

در صورت تاثیر مثبت سینرژستی ملاتونین و ال کارنیتین بر پارامترهای اسپرم، می توان از ترکیب دو داروی ملاتونین و ال کارنیتین به عنوان درمان مکمل در ناباروری مردان استفاده نمود

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

کلید واژه های فارسی بازنگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
قزوین جانبازان ولایت ۹ پ ۱۴	HomeAddress
دانشکده پزشکی شهید بابایی	WorkPlace
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	در این مطالعه تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar به روش نمونه برداری تصادفی ساده در گروه های معین شده مورد آزمایش قرار گرفته خواهند شد .
بیان مسأله و بررسی متون	هورمون ملاتونین از غده صنوبری یا پینه آل بصورت ریتم سیرکادین ترشح می گردد. ملاتونین از اسید آمینه تریپتوفان ساخته می شود و پس از تبدیل شدن به سروتونین طی دو مرحله تبدیل به ملاتونین می گردد. بنابراین ساخت این هورمون نیازمند در دسترس بودن اسید آمینه تریپتوفان در بدن می باشد. فاکتورهای تغذیه ای از جمله فولات، ویتامین B۶ و کوآنزیم در تحریک تولید ملاتونین دخیل هستند (۱، ۲). ملاتونین توسط غده پینه آل، شبکه، دستگاه گوارش، مغز استخوان و ... تولید و توسط غده پینه آل ترشح می گردد. ترشح ملاتونین ممکن است در طی روزهای مختلف و بر حسب شرایط فیزیولوژیک تغییر پیدا کند. بیشترین میزان ترشح هورمون در هنگام شب و در تاریکی کامل رخ می دهد (۱). در واقع ملاتونین مسول تنظیم ساعت بیولوژیک از زمان جنین تا دوران پیری می باشد. غلظت ملاتونین در خون متغیر بوده بطوریکه غلظت آن در طول شبانه روز بین ۱۰ تا ۶۰ پیکوگرم متغیر می باشد. حداکثر میزان ترشح ملاتونین در طول شب و حداقل ترشح آن در طی روز می باشد. بعد از اواسط تاریکی، ملاتونین به سرعت بالا رفته و به یک اوج کوتاه مدت میرسد و بعد از آن، پیش از شروع روشنایی کاهش می یابد تا به مقدار روزانه برگردد. نور مصنوعی با شدت ۲۵۰۰-۲۰۰ لوکس نوری می تواند باعث سرکوب کامل ترشح ملاتونین گردد (۲). از آنجاییکه این هورمون در غده پینه آل ذخیره نمی گردد، بنابراین پروفایل پلاسمایی هورمون بیانگر فعالیت غده پینه آل می باشد. سیکل روشن/خاموش مهمترین سیستم تنظیمی ترشح ملاتونین می باشد. ساخت ملاتونین تحت تاثیر سن، جنس، فصل و برخی بیماریها متغیر می باشد و با افزایش سن تولید آن کاهش می یابد. میزان این هورمون در زنان سالمند بیشتر از مردان سالمند است. همچنین میزان ساخت آن در انسان در فصل زمستان بیشتر از تابستان می باشد. ملاتونین در بدن دارای عملکرد گسترده می باشد. این هورمون به عنوان یک عامل محافظتی در برابر بیماریهای مزمن و تحلیل برنده، بیماریهای گوارشی و اختلالات متابولیکی و رفتاری عمل می نماید و در برخی موارد مصرف آن سبب بهبود برخی شرایط بیماری زایی می گردد. در دستگاه گوارش افزایش جریان خون موکوس،

کاهش حرکات دودی، پیشگیری از التهاب و زخم های گوارشی از اعمال دیگر این هورمون می باشد (۲، ۳). ملاتونین به طور مستقیم فعالیت تخمدانی را نیز کنترل می نماید. به علاوه موجب تحریک سنتر پروژسترون می گردد. غلظت بالاتر از حد طبیعی ملاتونین می تواند اختلال عملکرد سیستم تولیدمثلی ایجاد کند. اختلالات سیستم تولیدمثلی عبارتند از: تغییر چرخه ی عادت ماهانه، فقدان اسپرم در مردان، تاخیر در بلوغ و یا بلوغ زودرس (۳، ۴). نقش ملاتونین در تنظیم دمای بدن در طی شب نیز شناخته شده است. همچنین بر اساس بررسی های انجام شده ملاتونین سبب کاهش خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروز می شود (۲، ۵). در بیماران مبتلا به آلزایمر، مصرف مکمل ملاتونین سبب کاهش حواس پرتی و بهبود حافظه ی آن ها می شود (۶، ۷). حذف رادیکالهای آزاد و اثرات آنتی اکسیدانی و نیز بهبود سیستم ایمنی، از دیگر اثرات عمومی ملاتونین می باشد. نقش ملاتونین به عنوان یک آنتی اکسیدان بسیار مؤثر و خنثی کننده رادیکالهای آزاد به اثبات رسیده است (۸). برخی مطالعات نشان داده اند که ملاتونین قوی تر از ویتامین E، مانیتول، گلوکاتیون برای پاک سازی رادیکالهای آزاد ناشی از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع است. تجربه نشان داده تزریق ملاتونین در حیوانات مبتلا به ایسکمی سطح MDA (شاخص آسیب استرس اکسیداتیو) را کاهش می دهد. ملاتونین محرک آنزیمهای آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسیداز، گلوکاتیون پراکسیداز، گلوکاتیون ردوکتاز و کاتالاز است و نیز مهارکننده ی لیپواکسیژناز می باشد (۹، ۱۰). ملاتونین با تثبیت غشاهای میکروزومی، سبب مقاومت در برابر آسیب اکسیداسیونی میشود. به علاوه جهش ناشی از اشعه X را نیز مهار می نماید (۱۱). خاصیت ایمونومودولاتوری ملاتونین ناشی از مهار COX-۲ و iNOS در سلولهای التهابی می باشد (۱۲). اثرات آنتی آپوپتوتیک ملاتونین بر روی بافت های مختلف در مطالعات مختلف نشان داده شده است. علاوه بر نقش آنتی اکسیدانی و محافظتی این هورمون بر روی بافت تولید مثلی، ملاتونین همچنین در تنظیم ترشح هورمون های جنسی ایفای نقش می نماید (۱۳). تحقیقات نشان داده اند که ملاتونین مانع تولید انواع گونه های فعال اکسیژن و همچنین مانع فرایند لیپید پراکسیداسیون غشای اسپرم شده و بنابراین فاکتورهای مربوط به اسپرم را بهبود می بخشد (۱۵، ۱۶). ملاتونین با خواص آنتی اکسیدانی و آنتی آپوپتوتیک خود (از طریق مهار روند آپوپتوز سلول های زایا) مانع تخریب اسپرماتوژنز شده است (۱۷، ۱۸). ال کارنیتین ترکیبی است که از اسید آمینه لیزین و متیونین سنتز می گردد و دارای نقش بسیار مهمی در تولید انرژی و متابولیسم چربی ها می باشد. ال کارنیتین در ترانسپورت اسید های چرب از سیتوزول بدخل میتوکندری به منظور تولید انرژی ایفای نقش می کند. اثرات محافظتی و آنتی اکسیدانی ال کارنیتین در مطالعات زیادی اثبات شده است (۱۹، ۲۰). در مطالعات مختلف ارتباط بین ال کارنیتین و ناباروری نیز نشان داده شده است (۲۱، ۲۲). نقش محافظتی ال کارنیتین در بهبود پارامترهای باروری مردان از جمله؛ کیفیت اسپرم، افزایش تحرک اسپرم، افزایش تعداد اسپرم زنده و ... در تحقیقات متعدد به اثبات رسیده است (۲۲، ۲۳). استفاده همزمان از ملاتونین و آنتی اکسیدانهای قوی مانند ویتامین E، ویتامین C، گلوکاتیون و ... در مطالعات مختلف صورت پذیرفته است. در مطالعه صورت گرفته توسط Gitto و همکاران، اثرات سینرژیستی محافظتی ملاتونین و دیگر آنتی اکسیدانها در پیشگیری از پراکسیداسیون لیپید ناشی از آهن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که اثرات محافظتی ترکیب ملاتونین به همراه ویتامین C، E و گلوکاتیون نسبت به تجویز این ترکیبات به تنهایی بطور معنی داری بیشتر بود (۲۴). در مطالعه صورت گرفته توسط Dayoub و همکاران تاثیر تجویز همزمان ال کارنیتین و ملاتونین بر روی آسیب سلولهای اندوتلیال ورید بند ناف (HUVEC) بررسی گردید. نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز همزمان دو دارو باعث تقویت اثر آنتی اکسیدانی و اثر ضدالتهابی ملاتونین و ال کارنیتین می گردد. نتایج مطالعه آنها نشان داد که داروی ال

کارنیتین باعث تقویت اثرات محافظتی ملاتونین در بهبود ضایعات وارد شده به سلولهای اندوتلیوم می گردد(۲۵). در تحقیق حاضر به بررسی تاثیر تجویز ترکیب دو داروی ملاتونین و ال کارنیتین و مقایسه آن با اثرات این داروها به تنهایی، ویتامین E و نیز ترکیب ویتامین E و ملاتونین در فاکتورهای ناباروری، در مدل ناباروی القاء شده با داروی بوسولفان در موش صحرایی نر، پرداخته خواهد شد.



## منابع

1. M. Mila Macchia JNB. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25: 177-95.
2. Bruno Claustrat JB, Guy Chazot. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 24-9-11.
3. تهورگر، هورمون ملاتونین، سوخت و ساز و اثرات بالینی آن. غدد درون ریز و متابولیسم ایران. 1392;15(2):211-23.
4. Reiter R. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151.
5. Duell PB WD, Shultz A, Nguyen H,. Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations. *Clinical Chemistry* 1998;44:1931-6.
6. Wang JZ WZR. Role of melatonin in Alzheimerlike neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:41-9.
7. Monisha Sharma YKG. Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2001; 70: 325-31.
8. Russel J. Reiter D-xT, Juan C. Mayo. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. 2003;50:1129-46.
9. Czesnikiewicz-Guzik M KS, Loster B, Wisniewska G, Majewski S. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 (3): 5-19.
10. Rodriguez C MJ, Sainz RM, Antol'n I, Herrera F, Mart'n V. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004;36: 1- 9.
11. Ravindra T LN, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci* 2006;60:523-35.
12. Chucharoen P CB, Putthaprasart C et al. The presence of melatonin receptors and inhibitory effect of melatonin on hydrogen peroxide-induced endothelial nitric oxide synthase expression in bovine cerebral blood vessels. *J Pineal Res* 2007;43:35-41.
13. Sara Soleimani Rad SA, Amir Ghorbani Haghjo, Mehzad Sadagheyani, Azadeh Montaseri, Jafar Soleimani Rad. Serum Levels of Melatonin and Oxidative Stress Markers and Correlation between Them in Infertile Men. *Journal of Caring Sciences*. 2013;2(4): 287-94.
14. Srinivasan V SW, Pandi-Perumal SR, Zakharia R, Bhatnagar KP, Brzezinski A. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(12):779-85.
15. Gavella M LV. Antioxidative effect of melatonin on human

- .spermatozoa. Arch Androl 2000;44(1):23-7
- Plessis S HK, Lampiao F. The in vitro effects of melatonin on human .16  
sperm function and its scavenging activities on NO and ROS. Andrologia  
.2010;42:112-16
- Ate??ahin A SE, Türk G, Ceriba?i AO, Yilmaz S, Yüce A. .17  
Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular  
toxicity in rats. J Pineal Res 2006;41(1):21- 7
- Mohamadghasemi F FM, Khajehjahromi S, Bahadori M Nasiri E. .18  
Hemadi M. Effect of Melatonin on proliferative activity and apoptosis in  
spermatogenic cells in mouse under chemotherapy. Journal of  
.Reproduction & Contraception. 2010;21(2):79-94
- Bor-Jen Lee J-SL, Yi-Chin Lin, Ping-Ting Lin. Effects of L-carnitine .19  
supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in  
patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled  
.trial. Nutrition Journal 2014;13:79
-